#### PCT/EP 0 3 / 0 4 1 0 0



Mod. C.E. - 1-4-7 0 4 07 2003

## Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività 2003 Ufficio Italiano Brevetti e Marchi Ufficio G2

**WIPO** 

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

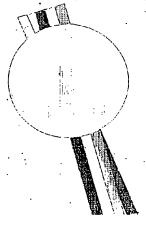


MI2002 A 000872



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto holy reture tout

BEST AVAILABLE COPY

Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.  ROSSINI  Classes proposita (sez/cl/sct)	200054
Conficention   Conf	MODULO
Denominations   INDENA S.P.A.   Codice   Residenza   Milano   Codice   Codi	BBLICO   5 3
PRIVATA ADDESSIBILITÀ AL PUBBLICI:   PRATA ADDESS	
Demonstrations   Demo	04411780 50
Restitanza  APPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'ULA.M.  APPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'ULA.M.  BIAINCHETT GIUSOPPO ed altri  promon norme  Bianchetti Giusoppo ed altri  nondinazione studo di appartenenza  a ROSSINI  A L. S città Milano  DRIGILIO ELETTIVO destinaturio  a Consessioni A L. S città Milano  DRIGILIO ELETTIVO destinaturio  Composita (sazidisci) L. L. S città Milano  DRIGILIO ELETTIVO destinaturio  Consessioni A L. S città Milano  DEPTIVATI ADESESSIBILITÀ AL PUBBLICO:  DEPTIVATI ADESESSIBILITÀ AL PUBBLICO:  DEPTIVATO DE SESSIBILITÀ AL PUBBLICO:  DEPTIVATO DE SESSIBILITÀ AL PUBBLICO:  DEPTIVATO DE SESSIBILITÀ AL PUBBLICO:  DEPTIVATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGAMISMI, denominazione  BOMDATCA COLTURE DI MICRORGAMISMI, denominazione  BOMDATCAZIONI SPECIALI  DEPTIVATORI ALLEGATA  N. 42.  DEPTIVA DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGAMISMI, denominazione  LI RES designazione inventure  designazione inventure  LI RES designazione inventure  designazione inventure  LI RES designazione inventure  LI	AND
APPRESENTANTE DEL RICHEDENTE PRESSO L'ULB. M. Agnoma norma Bianchetti Giuseppe ed altri prominazione studio di apparteneza a ROSSINI   A LL S dits Milano  DIRECULO ELETTITO destinatario  a ROSSINI   A LL S dits Milano  DIRECULO ELETTITO destinatario  a Casse proposta (saz/d/zzi)   LL gruppo/sottopruppo   LL // LL    PRETA ARCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: S L NO E SE EXTANZA DATA LL // LL // LL    PRETA ARCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: S L NO E SE EXTANZA DATA LL // LL /	1,77777777777777777777777
Bianchetti Bracco Minoja s.r.1.  ROSSINI	
ROSSINI ALLEGATA  ALLEGATA	<u> </u>
Commicilia ELETTIVO destinatario  a Cassas proposta (saz/d/sat) LILI gruppo/sottogruppo LIL/LILI  Derivati dell'iperforina, loro uso e formulazioni che  EPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICI:  OSPIRATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICI:  OSPIRATA CONTROLLE DE SELIZIO  BOMDARDELLI EZIO  MORAZZONI PAOLO  BURITA  ADIZIONI D' FUZZATI NICOLA  BURITA  ADIZIONI SPECIALI  SENTAZIONE ALLEGATA  N. e.s.  1.2 PREVI A. pag. LIT diassunto con disagno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  BENTAZIONE ALLEGATA  N. e.s.  1.2 PREVI A. pag. LIT diassunto con disagno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  LI DES designazione inventore  LI DES designazione o atto di cessione  LI DES designazione di celetti dell' Il dell	20122 MI
TOLD  Classe proposta (sez/cl/sct)  Derivati dell'iperforina, loro uso e formulazioni che  Derivati dell'iperforina loro uso e formulazioni compano, none  Bombardelli Ezio  Morazzoni Paolo  Juli Fuzzati Nicola  Illustri  Allegato  Allegato  SIANA Antonella  SIANA  Allegato  SIANA  SENTAZIONE ALLEGATA  Allegato  RESTAZIONE ALLEGATA  Allegato  SIANO  RESTAZIONE ALLEGATA  Allegato  RESTAZIONE ALLEGATA  Allegato  SIANO  SIANO  RESTAZIONE ALLEGATA  Allegato  SIANO  RESTAZIONE ALLEGATA  Allegato  SIANO  SIANO  RESTAZIONE Allegato  SIANO  SIANO  SIANO  RESTAZIONE Allegato  SIANO  SIAN	cap TITT (prev) II
Derivati dell'iperforina, loro uso e formulazioni che  Berta accessibilità ai Pubblico:  Wettori desimina  Bombardelli Ezio  Bombardelli Bombardelli  Bomb	cap (prov)
PATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:  WENTON DESIGNATI  MOTAZZONI PAOLO  BOMDARDELLI EZIO  JONE SE ISTANZA: DATA L'/L'/L  WENTON DESIGNATI  MOTAZZONI PAOLO  JONESTRA ABILITATO DI RACCULTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione  BINITA  BENTAZIONE ALLEGATA  N. e.s.  L 2 PROV. n. pag. L 17 riassunto con disegno principalo, descrizione e rivendicazioni (obbligatario 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 0 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 1 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 1 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 2 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario se citato in descrizione, 1 esemplane)  L 2 PROV. n. tav. L 1 disegno (obbligatario 1 esemplane)  L 3 disegno (obbligatario 5 en citato in descrizione, 1 esemplane)  L 4 disegno (obbligatario 1 esemplane)  L 5 disegno (obbligatario 5 en citato in descrizione, 1 esemplane)  L 6 disegno (obbligatario 5 en citato in descrizione, 1 esemplane)  L 6 disegno (obbligatario 5 en citato in descrizione e rivendicazioni (obbligatario 1 esemplane)  L 7 disegno (obbligatario 5 en citato in descrizione e rivendicazioni (obbligatario 1 esemplane)  L 8 disegno (obbligatario 5 en citato in descrizione e rivendicazioni (obbligatario 1 esemplane)  L 9 disegno (obbligatario 5 en citato in descrizione e rivendicazi	cap L (prov) LL
NOTAZIONI PAOLO  BOMDATCHINI EZIO  MORAZZONI PAOLO  MORAZZONI PAOLO  MORAZZONI PAOLO  JORNIA  RAZIONE O organizzazione  Bipo di priorità  numero di domanda  data di deposito  S/R  ANDIAZIONI SPECIALI  RENTAZIONE ALLEGATA  N. es.  L2 ERROV n. pag. L17 riassunto con disagno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  L1 RIS  lettera d'incarico, propura o riferimento procuro generale  designazione inventore  designazione inventore  L0 RIS  decumenti di priorità con traduzione in Italiano  continuativo completo del richiedente  L0 RIS  autorizzazione o organizzazione o organizzazione o rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  L0 RIS  decumenti di priorità con traduzione in Italiano  continuativo completo del richiedente  L0 RIS  autorizzazione o atto di cessione  Centottantotto/51#  LATO IL [23] [04] [2002 FIRMA BEL(I) RICHIEDENTE(I) Bianchetti Giu  RESILITATO IN LATO IN LATO E AGR. DI MILANO  RESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SIJ  AND IL DUEMILADUE  DUEMILADUE  DUEMILADUE  Lichiedente (1) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato e me sottoscritto la presente domanta de funcionalizativa della priorità con la presente de funcionalizativa della priorità con la presenta de funcionalizativa della priorità della priorità con la presenta de funcionalizativa della priorità del	li contengono"
Bombardelli Ézio  MOTAZZONI PAOlO  JESTA ANTONELIA  ANAZONE O DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione  INDITAZIONI SPECIALI  INDITAZIONE ALLEGATA  N. es.  L2 EROV n. pag. L17 riassunto con disegne principalo, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  L1 RIB lettera d'Incarico, presura e riferimente procuro generale  designazione inventore  designazione inventore  designazione inventore  designazione inventore  designazione inventore  l2 GROV n. tav. L1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)  L0 RIB designazione inventore  designazione inventore  designazione inventore  L0 RIS autorizzazione o atto di cichiedente  Centottantotto/51#  LATO IL 23/L04/2002  FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)  Bianchetti Gil  REENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO  LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DUEMILADUE  DUEMILADUE  DUEMILADUE  DOMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DUEMILADUE  DOMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DUEMILADUE  DOMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DOMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DUEMILADUE  DOMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DOMANDA LO TORIA E AGR. DI MILANO  LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DUEMILADUE  DOMANDA LI COMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DUEMILADUE  DOMANDA LI COMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg. A.  DOMANDA LI COMANDA MIZOOZA QOOS72  Reg.	
MOTAZZONI PAOLO  AIDENTA  nazione o organizzazione  ispo di priorità  numero di domanda  data di deposito  S/R  S/R  SINDTAZIONI SPECIALI  SINDTAZIONE ALLEGATA  N. es.  L. 2 ERROY n. pag. 117 riassunto con disegno principalo, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  L. 1 RIS   lettera d'incarico, procura e riferimenta procura generalo  L. 0 RIS   designazione inventore    L. 0 RIS   designazione o atto di cessione    L. 0 RIS   autorizzazione    L	ome nome
ANDITAZIONE ALLEGATA  N. es.  L. 2 PROV n. pag. 11 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  L. 1 RIS designazione inventore disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  L. 1 RIS designazione inventore designazione designazione inventore designazione inventore designazione desi	
INDITAZIONE ALLEGATA  N. es.  L. PROV. n. pag. 1.17 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  D. PROV. n. tav	SCIOGLIMENTO RISERVE
MENTAZIONE ALLEGATA  N. es.    2   PROV   n. pag.   1	Data N* Protocollo
N. es.    12   PROV   n. pag.   17   riassunto con disegno principalo, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)   1   10   PROV   n. tav.   1   disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)   1   11   RIS   lettera d'Incarico, propura o riferimento precuro generale   1   12   RIS   designazione inventore   1   13   designazione inventore   1   14   RIS   designazione inventore   1   15   designazione inventore   1   16   RIS   documenti di priorità con traduzione in Italiano   16   RIS   autorizzazione o atto di cessione   1   16   RIS	NN
N. es.    12   PROV   n. pag.   17   riassunto con disegno principalo, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)   1   10   PROV   n. tav.   1   disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)   1   11   RIS   lettera d'Incarico, propura o riferimento precuro generale   1   12   RIS   designazione inventore   1   13   designazione inventore   1   14   RIS   designazione inventore   1   15   designazione inventore   1   16   RIS   documenti di priorità con traduzione in Italiano   16   RIS   autorizzazione o atto di cessione   1   16   RIS	
N. es.    12   PROV   n. pag.   17   riassunto con disegno principalo, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)   1   10   PROV   n. tav.   1   disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)   1   11   RIS   lettera d'Incarico, propura o riferimento precuro generale   1   12   RIS   designazione inventore   1   13   designazione inventore   1   14   RIS   designazione inventore   1   15   designazione inventore   1   16   RIS   documenti di priorità con traduzione in Italiano   16   RIS   autorizzazione o atto di cessione   1   16   RIS	01/30 - 113 8 00 00 00 00 00 00 00 00 00 00 00 00 0
L2   FROV   n. pag. L17   riassunto con disegno principalo, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)   L0   FROV   n. tav.   L1   disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)   L1   RIS   lettera d'Incarico, procura e riferimente procuro generale   L0   RIS   designazione inventore   L0   RIS   documenti di priorità con traduzione in Italiano   Continue   L0   RIS   autorizzazione o atto di cessione   L0   RIS   autorizzazione o atto di cessione   L10   RIS   Autorizzazione inventore   L10   RIS   Autorizzazione inventore   L10   RIS   RIS   Autorizzaz	SCIONEMENTO RISERVE
disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)  L1 RIS lettera d'Incarico, propura e riferimento precuro generale  L0 RIS designazione inventore  L0 RIS documenti di priorità con traduzione in Italiano  autorizzazione o atto di cessione  L0 RIS autorizzazione o atto di cessione  autorizzazione o atto di cessione  catati di versamento, totale Euro  Centottantotto/51#  LATO IL L23/L04/L2002  FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)  Bianchetti Gil  RIS BIANCHETTI GIL  RIS DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO  LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO  DUE MILANO  DUE MILANO  LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO  DUE MILANO  DUE MILANO  DUE MILANO  DUE MILANO  DOMANDA MILANO  LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO  DUE MILAN	Data N° Protocolio
lettera d'incarico, propura o riferimento precure generale  designazione inventore  designazione  desi	
designazione inventore  LO RIS documenti di priorità con traduzione in Italiano  LO RIS autorizzazione o atto di cessione  nominativo completo del richiedente  cantottantotto/51#  LATD IL 23/604/2002 FIRMA BEL(I) RICHIEDENTE(I) Bianchetti Gil  RIA SI/NO NO  RESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI  RESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO S	
documenti di priorità con traduzione in Italiano  LO RIS autorizzazione o atto di cessione []  LO nominativo completo del richiedente  Centottantotto/51#  LATD IL 23/LO4/2002 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Bianchetti Git  RIA SI/NO NO SI  RESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI  RESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI  REDI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZODZA DOD872 Reg. A  DUEMILADUE IN GIORNALIA COPIA REG. DI LI GIORNALIA COPIA REG. A  DUEMILADUE IN GIORNALIA COPIA REG. A  DUEMILADUE IN GIORNALIA COPIA REG. A  DUEMILADUE IN GIORNALIA COPIA REG. A  DO togli aggiuntivi per la richiedente(I) sopralndicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanta compliante della richiedente(I) sopralndicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanta compliante della richiedente  OD togli aggiuntivi per la richiedente  OD togli aggiuntivi per la richiedente	
autorizzazione o atto di cessione	التنتيا/ليا/ليا/ليا
nominativo completo del richiedente  Centottantotto/51#  LATO IL \( \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc	confronta singole priorità
ATT IL 23/04/2002 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) BIANCHETTI GIL  RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND SI  AND ICCOMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO  LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZODZA DOBZZ Reg. A  DUEMILADUE IL GIOTTO NUMERO DI DOMANDA INTERNITARE  Nicedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presenta con alta	لنا/لنا/لنا/لننينا
ALE SI NO NO NO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI  RESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI  REDI DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MTLANO  LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MT. 2002A 000872 Reg. A  DUEMILADUE II giorgo MENTITRE  niedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presenta con ellata da OO togli aggiuntivi per la contractiva della cont	obbligatorio
AS DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZODZA DODRZZ Reg. A  DUEMILADUE IND. AFENTITRE  niedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presenta con giunto con giunto con giunto con giunto per la concentratione del control del	useppe
AA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MTLANO  LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZODZA 00872 Reg. A  DUEMILADUE I BIOTRO MENTITRE  niedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domantia compliata de OO togli aggiuntivi per la c	XL;
LE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI 2002A 000872 Reg. A  DUEMI L'ADUE II giorgia de l'ENTITRE  niedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presegle domanda consideration de l'acceptance de l'acce	
DUEMILADUE II giorgia VENTITRE  Diedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presegle domanta con giunti de la confidence de la confi	codical B15
niedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domantia constitute de la togli aggiuntivi per la constitute de la constitute d	
	J, del mese di LAPRILE
WATATION UMBER DELINIFICATION OF PRODUCE 1	concessione del brevetto soprariportato.
	$\rightarrow 77$
Palaubini Lucito dell'Utilicio	L'UFFICULE ROGANTE

P	R	O	2	P	EI	П	0	

IERO BREVETTO					DATA DI RILASCIO	السالسال	لبين	
титоцо							••	
"Derivati	dell'iperf	orina, lo	rousoe f	ormulazio	oni che li	contengon	10"	
					···			
*************								
RIASSUNTO								
		<del></del>						
Si desc	rive l'uso	o di pr	ođotti d	i riduz	ione dell	l'iperfori	na e	
dell'adip	erforina, o	dei loro s	sali o est	eri farma	aceuticame	nte accett	abili	
in campo depressio	farmaceuti ne, di ansi	.co e/o nι ia e del π	orbo di Al	e nel tr Lzheimer.	attamento	degli sta	ti di	
•	•							
								,
						·		
ISEGNO	-	-		<del> </del>				
								. 1
						QCIO e della	<u>\$</u> .	
						CIO e de		
					Taling Sign	COO e de la		

- 2 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

- 6789 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:
- MV/mgg "DERIVATI DELL'IPERFORINA, LORO USO E FORMULAZIONI
  CHE LI CONTENGONO"

a nome

INDENA S.p.A.

con sede in :

Milano



#### CAMPO DELL'INVENZIONE

MI 2002 A 0 0 0 8 7 2

La presente invenzione riguarda derivati dell'iperforina e dell'adiperforina e il loro uso in campo farmaceutico e/o nutrizionale, in particolare nel trattamento degli stati di depressione, di ansia e del morbo di Alzheimer.

#### STATO DELLA TECNICA

Le sommità fiorite di Hypericum perforatum contengono numerose classi di sostanze strutturalmente diverse, tutte dotate direttamente o indirettamente di attività a livello del sistema nervoso centrale. I meccanismi d'azione di questi composti sono differenti e comprendono un'azione anti-MAO (Suzuki O. et al. Planta Med., 272-4, 1984), un'azione sul rilascio e sul re-uptake della serotonina (Muller W.E. et al Pharmacopsychiatry, 30, 102-107, 1997) ed un'attività benzodiazepino-simile (Coot J.M. Pharmacopsychiatry 30,108-112, 1997).

L'iperforina, un derivato della floroglucina, è uno dei maggiori costituenti della frazione lipofila delle sommità fiorite di Hypericum perforatum; tale frazione, anche se in concentrazione minore, contiene anche adiperforina, omologo superiore dell'iperforina (Erdelmeier C.A.J., Pharmacopsychiatry, 31, 2-6, 1998).

#### - 3 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

iperforina: R = CH<sub>3</sub> adiperforina: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

L'iperforina è stata recentemente oggetto di numerosi studi attraverso i quali è stato possibile stabilire il suo importante ruolo antidepressivo (Pharmacopsychiatry, 31 Suppl.1, 1-60, 1998). É noto inoltre che gli estratti di Hypericum perforatum possono essere utilizzati per la profilassi ed il trattamento di malattie neurodegenerative, fra le quali il morbo di Alzheimer (WO/9940905, WO0057707). In particolare, sono stati descritti a questo scopo (WO9941220) sali dell'iperforina e dell'adiperforina con cationi inorganici o con sali d'ammonio.

E' noto dalla letteratura che l'iperforina, in condizioni normali di estrazione e conservazione, è poco stabile; secondo WO 97/13489 il contenuto di iperforina in un estratto idroalcolico di iperico si riduce drasticamente già dopo poche settimane. Sempre secondo WO 97/13489, per ottenere estratti stabili di iperforina, occorre la presenza di antiossidanti in tutte le fasi di lavorazione (estrazione, purificazione e conservazione). Se ne deduce quindi che l'alto grado di instabilità dell'iperforina la rende poco maneggevole per la preparazione di composizioni farmaceutiche. Per ovviare a tale inconveniente, recentemente sono stati preparati composti più stabili dell'iperforina, tra cui i sopracitati sali descritti in WO 99/41220 e derivati funzionalizzati sull'ossidrile (WO 99/64388).

#### - 4 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

É noto inoltre (Bystrov et al., Bioorg. Khim, 1978) che iperforina ed adiperforina possono essere trasformate nei corrispondenti ottaidroderivati, ottaidroiperforina (Ia) e ottaidroadiperforina (Ib), per riduzione catalitica delle catene isopreniche laterali

o nei corrispondenti tetraidroderivati, tetraidroiperforina (Ic) e tetraidroadiperforina (Id), per riduzione con idruri metallici dei gruppi chetonici in posizione 1 e 10 a gruppi idrossilici.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che derivati dell'iperforina e dell'adiperforina ottenibili

#### - 5 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

per riduzione di tutti i doppi legami delle catene isopreniche e/o per riduzione delle funzioni chetoniche in posizione 1 e 10 a gruppi idrossilici non solo sono dotati di elevata stabilità, ma possiedono anche attività antidepressiva, ansiolitica ed anti-neurodegenerativa sorprendentemente superiori a quella dell'iperforina e dell'adiperforina.

Oggetto della presente invenzione è pertanto l'uso di derivati dell'iperforina e dell'adiperforina di formula (I)

$$R_2O$$

$$R_1$$

$$Q(H)$$

$$R_1$$

$$Q(H)$$

$$R_1$$

$$Q(H)$$

$$Q(H)$$



in cui R rappresenta metile o etile, R2 rappresenta idrogeno, un catione di base inorganica o organica farmaceuticamente accettabili o un residuo acilico C2-C5, lineare o ramificato e in cui, alternativamente:

- a) R1 rappresenta 3-metil-but-1-il e in posizione 1 e 10 sono presenti gruppi osso;
- b) R1 rappresenta 3-metil-2-buten-1-il e in posizione 1 e 10 sono presenti gruppi idrossi;
- c) R1 rappresenta 3-metil-but-1-il e in posizione 1 e 10 sono presenti gruppi idrossi

per la preparazione di medicamenti, in particolare per la preparazione di farmaci per la terapia della depressione e per la terapia del morbo di Alzheimer.

Fra i composti di formula (I) come definiti al punto a) è preferito l'uso

#### - 6 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

di quelli in cui R2 è idrogeno, d'ora in poi definiti ottaidroiperforina (Ia) e ottaidroadiperforina (Ib)

Fra i composti di formula (I) come definiti al punto b) è preferito l'uso di quelli in cui R2 è idrogeno (d'ora in poi definiti tetraidroiperforina Ic e tetraidroadiperforina Id)

ancor più preferito è l'uso di tetraidroiperforina (Ic).

Fra i composti di formula (I) come definiti al punto c) è preferito l'uso di quelli in cui R2 è idrogeno (d'ora in poi definiti dodecaidroiperforina Ie e dodecaidroadiperforina If).

#### - 7 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

ancor più preferito è l'uso di dodecaidroiperforina (Ie).

Inoltre, fra i composti di formula (I) come definiti al punto a) è preferito l'uso di quelli in cui R2 rappresenta litio (ottaidroiperforina sale di litio Ig e ottaidroadiperforina sale di litio Ih)

ancor più preferito è l'uso di ottaidroiperforina sale di litio (Ig);

e di quelli in cui R rappresenta acetile (acetilottaidroiperforina II)

in particolare di acetilottaidroiperforina (Ii).

Dodecaidroiperforina (Ie), dodecaidroadiperforina (If), acetilottaidroiperforina (Ii) e acetilottaidroadiperforina (II) sono composti nuovi e sono anch'essi parte della presente invenzione.

sono composti nuovi e sono anch'essi parte della presente invenzione.

I composti di formula (Ia) e (Ib) vengono ottenuti per riduzione delle catene isopreniche laterali mediante idrogenazione catalitica, utilizzando ad esempio carbone palladiato o Nichel/Raney.

I composti di formula (Ic) e (Id) vengono ottenuti per riduzione dei gruppi chetonici in posizione 1 e 10 con idruri, scelti ad esempio fra NaBH<sub>4</sub>, Redal<sup>®</sup>, Vitride<sup>®</sup>, LiAlH<sub>4</sub>.

I composti di formula (Ie) e (If) vengono ottenuti riducendo dapprima le catene isopreniche laterali e poi i gruppi chetonici in posizione 1 e 10 secondo quanto precedentemente descritto.

I prodotti di formula (I) in cui R2 rappresenta un catione di base inorganica o organica o un residuo acilico possono essere preparati dai prodotti di formula (I) in cui R2 rappresenta idrogeno per salificazione o

- 9 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

esterificazione con metodi convenzionali.

Il procedimento per ottenere i composti dell'invenzione a partire dalle sommità fiorite di *Hypericum perforatum* può così essere riassunto:

Le sommità fiorite di Hypericum perforatum possono essere estratte con alcoli o chetoni alifatici puri o loro miscele con acqua o gas in condizioni supercritiche; l'estratto comunque ottenuto si ripartisce fra n-esano e miscele idroalcoliche con alcoli alifatici miscibili con acqua. Si controestrae la soluzione esanica con metanolo alcalino per estrarre iperforina ed adiperforina. Dopo acidificazione si tratta la soluzione metanolica con una resina a scambio ionico debolmente basica, che trattiene selettivamente iperforina ed adiperforina. La resina viene eluita con metanolo acido e l'eluato, dopo concentrazione a piccolo volume, viene diluito con acqua e controestratto con n-esano. Si concentra la soluzione esanica a piccolo volume ed il concentrato è pronto per la derivatizzazione. Si riprende questo residuo in solventi clorurati e si addiziona del reattivo opportuno secondo le modalità riportate negli esempi.

I composti dell'invenzione hanno mostrato effetto antidepressivo, che è stato valutato nel ratto mediante il forced swimming test, valutando i parametri struggling, floating e swimming secondo quanto descritto da Cervo et al. in Neuropharmacology, 26, 14969-72, 1987. I prodotti sono stati somministrati in 3 dosi: 30 minuti dopo il pre-test, 5 ore e 30 minuti prima del test. I risultati riportati nella tabella sottostante dimostrano che i composti oggetto dell'invenzione risultano più attivi dell'iperforina da cui derivante dell'invenzione risultano più attivi dell'iperforina dell'invenzione risultano più attivi dell'invenzione risult

- 10 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

Trattamento	mg/Kg	Struggling (sec.)	Floating (sec.)	Swimming (sec.)
Veicolo		$7.0 \pm 2.4$	174.5 ± 15.9	118.5 ± 15.8
Ottaidroiperforina sale di litio	6.25	63.1 ±5.8	59.5 ± 11.3	177.4 ± 14.9
Tetraidroiperforina	6.25	51.4 ± 4.1	68.4 ± 7.6	193.4 ± 13.2
Dodecaidroiperforina	6.25	62.13 ± 5.1	55.1 ± 6.2	169.5 ± 10.1
Acetilottaidroiperforina	6.25	73.9 ± 5.9	68.4 ± 5.7	171.9 ± 11.4
Iperforina	6.25	30.4 ± 4.6	60.4 ± 7.3	99.3 ± 10.6
Desimipramina	10	148.3 ± 12.6	53.0 ± 9.2	98.8 ± 7.9

I composti dell'invenzione si sono inoltre dimostrati particolarmente attivi contro il morbo di Alzheimer, grazie alla loro capacità di aumentare l'APPs, forma solubile e non dannosa dell'Alzheimer Precursor Protein (APP). E' noto infatti che la scissione proteolitica dell'Alzheimer Precursor Protein (APP) è mediata sia dalla  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretasi, dando luogo ad un'aumentata produzione di peptide amiloide A $\beta$ 1-42 (che ha un ruolo centrale nel manifestarsi della malattia di Alzheimer), che dalla  $\alpha$ -secretasi, dando luogo all'APPs solubile privo di attività patogena (Eslr W.P., Wolfe M.S., Science, 293,1449-54, 2001).

L'effetto dei composti dell'invenzione sulla liberazione di APPs prodotto dalla α-secretasi è stato determinato nel mezzo di cultura di una linea cellulare di neuroblastoma (SH-SY5Y) secondo quanto riportato da Galbete J.L. et al. in Biochem J. 348,307-313,2000.

I risultati riportati nella seguente tabella indicano che i prodotti saggiati

- 11 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

attivano il metabolismo dell'APP mediato dalla α-secretasi, inducendo un aumento di APPs secreto nel mezzo di cultura:

	APPs %
Controlli	100
Iperforina 10 μM	296
Ottaidroiperforina sale di Litio 10 μM	1383
Tetraidroiperforina 10 μM	926
Dodecaidroiperforina 10 μM	879
Acetilottaidroipeforina 10 μM	954

I composti dell'invenzione possono essere formulati, secondo tecniche convenzionali, ad esempio secondo quanto descritto in Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII ed. Mack Pub., N.Y., U.S.A, in capsule di gelatina molle, capsule di gelatina dura, compresse, supposte; preferenzialmente l'estratto dell'invenzione viene formulato in capsule di gelatina molle o in formulazioni a rilascio controllato. Il dosaggio è compreso fra 10 e 100 mg pro dose nelle formulazioni normali e fino a 200 mg nelle formulazioni a rilascio controllato, essendo in questo caso la dose consigliata di 200 mg pro dose/pro die. I prodotti possono essere inoltre somministrati per via transdermica a rilascio controllato applicando il formulato in zona prossimale alle derivazioni arteriose carotidee cerebrali. I dosaggi di composto in queste formulazioni vanno da 10 a 100 mg pro dose/pro die.

Gli esempi più sotto riportati illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

#### **ESEMPI**

#### Esempio 1 - Preparazione di ottaidroiperforina sale di dicicloesilammonio

50 g di iperforina ottenuta secondo quanto riportato nell'esempio 1

vengono sciolti in 500 ml di acetato d'etile in presenza di 2 g di carbone palladiato al 5% e idrogenati fino a completo assorbimento di idrogeno. Dopo filtrazione del catalizzatore la soluzione etero-acetica viene concentrata a secco nel vuoto ed il residuo viene sciolto in n-esano. Alla soluzione viene aggiunta una quantità stechiometrica di dicicloesilammina, che permette una cristallizzazione sufficientemente selettiva del sale corrispondente.

Si ottengono 62 g del sale di dicicloesilammonio di ottaidroiperforina avente le seguenti caratteristiche spettroscopiche:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 3.03 (2H, m, CH-DCHA), 2.55-2.30, 2.10-1.76 (20H, m, CH<sub>2</sub>-DCHA), 1.70-1.10 (22H, m, H-4, H-11, CH<sub>2</sub>-5, CH<sub>2</sub>-15, CH<sub>2</sub>-16, CH<sub>2</sub>-17, CH<sub>2</sub>-21, CH<sub>2</sub>-22, CH<sub>2</sub>-26, CH<sub>2</sub>-27, CH<sub>2</sub>-31, CH<sub>2</sub>-32), 0.97-0.83 (24H, d, CH<sub>3</sub>-19, CH<sub>3</sub>-20, CH<sub>3</sub>-24, CH<sub>3</sub>-25, CH<sub>3</sub>-29, CH<sub>3</sub>-30, CH<sub>3</sub>-34, CH<sub>3</sub>-35), 1.19, 1.12 (6H, d, J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-12, CH<sub>3</sub>-13), 0.91 (3H, s, CH<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 213.1, 211.1, 186.3, 183.6 119.0, 82.5, 60.8, 53.5, 47.5, 44.2, 41.3, 41.0, 40.9, 38.2, 38.1, 37.8, 33.8, 31.0, 30.7, 30.0, 29.4, 28.8, 28.3, 27.9, 27.1, 25.4, 25.1, 24.9, 23.5, 23.2, 23.1, 22.9, 22.8, 22.7, 22.5, 13.7. ESIMS *m/z* 567 [M+Na<sup>+</sup>] (100), 1111 [2M+Na<sup>+</sup>] (91).

#### Esempio 2 - Preparazione di tetraidroiperforina

2 g di iperforina (P.M. = 536,01) sono solubilizzati, sotto agitazione magnetica, in 20 ml di THF; alla soluzione si aggiunge LiAlH<sub>4</sub> in forte eccesso (1 g, 0,026 mol, P.M.= 38). Il decorso della reazione è seguito per TLC (eluente etere di petrolio/EtOAc 9:1 Rfp=0,6; Rfa=0,39; Rfb=0,32; Rfc=0,22; Rfd=0,125). Dopo dieci minuti la reazione è ultimata.

Per distruggere l'eccesso di reattivo si aggiunge Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>\*10H<sub>2</sub>O supportato su celite (3:1 in peso): la reazione sviluppa molto calore, pertanto è

#### - 13 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

opportuno raffreddarla con ghiaccio. Il calore sviluppato fa evaporare parte del solvente. Si filtra su celite e il filtrato viene lavato tre volte con 20 ml di EtOAc. La soluzione viene trasferita in un pallone a un collo da 150 ml e il solvente viene completamente evaporato.

Il prodotto ottenuto viene purificato per cromatografia su colonna.

Si utilizza una colonna da 200 ml impaccata con 100 ml di gel di silice e una miscela eluente etere di petrolio/EtOAc 95:5. Si raccolgono frazioni di eluato da circa 20 ml e si controlla il contenuto in TLC (etere di petrolio/EtOAc 9:1).

Dopo cristallizzazione da metanolo si ottengono 1.5 g del composto desiderato.  $^{1}$ H-NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.11 (1H, m, H-22), 5.00 (3H, m, H-17, H-27, H-32), 3.11 (1H, dd, J = 14.0, 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-26), 2.92 (1H, dd, J = 14.0, 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>-26), 2.50-1.35 (12H, m, H-4, H-11, CH<sub>2</sub>-5, CH<sub>2</sub>-15, CH<sub>2</sub>-16, CH<sub>2</sub>-21, CH<sub>2</sub>-31), 1.80-1.52 (24H, s, CH<sub>3</sub>-19, CH<sub>3</sub>-20, CH<sub>3</sub>-24, CH<sub>3</sub>-25, CH<sub>3</sub>-29, CH<sub>3</sub>-30, CH<sub>3</sub>-34, CH<sub>3</sub>-35), 1.19-0.95 (9H, d, CH<sub>3</sub>-12, CH<sub>3</sub>-13, CH<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 200.5, 174.3, 134.1, 132.6, 131.2 130.6, 125.8, 123.9, 122.6, 120.5, 119.4, 79.2, 73.1, 39.6, 37.2, 30.5, 32.8, 31.3, 30.2, 26.1, 26.0, 25.8, 23.5, 23.1, 21.9, 20.0, 18.3, 18.1, 17.8, 15.6.

ESIMS m/z 1103 [2M+Na<sup>+</sup>] (100), 541 [M+H<sup>+</sup>] (25), 563 [M+Na<sup>+</sup>] (12).

#### Esempio 3 - Preparazione di ottaidroadiperforina sale di litio

15 g di ottaidroiperforina sale di dicicloesilammonio vengono eluiti su una resina acida (Dowex 50X8, 300 g.) con 600 ml di metanolo. Si ottengono 11.01 g di ottaidroiperforina ai quali si aggiungono 0.874500000 i iOH monoidrato sciolto in acqua. Si evapora a secco ottenendo in acqua.

10,33 Euro

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93-1.00 (22H, m, H-4, H-11, CH<sub>2</sub>-5, CH<sub>2</sub>-15, CH<sub>2</sub>-16, CH<sub>2</sub>-17, CH<sub>2</sub>-21, CH<sub>2</sub>-22, CH<sub>2</sub>-26, CH<sub>2</sub>-27, CH<sub>2</sub>-31, CH<sub>2</sub>-32), 1.00-0.80 (24H, d, CH<sub>3</sub>-19, CH<sub>3</sub>-20, CH<sub>3</sub>-24, CH<sub>3</sub>-25, CH<sub>3</sub>-29, CH<sub>3</sub>-30, CH<sub>3</sub>-34, CH<sub>3</sub>-35), 1.20, 1.06 (6H, d, J = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-12, CH<sub>3</sub>-13), 0.91 (3H, s, CH<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 211.4, 191.3, 184.6, 82.7, 61.5, 51.3, 47.7, 41.5, 40.5, 38.2, 37.9, 37.7, 33.9, 30.5, 29.6, 28.7, 28.3, 28.1, 27.1, 23.3, 23.1, 23.0, 22.8, 22.7, 22.4, 22.0, 14.0.

ESIMS m/z 551 [M+H<sup>+</sup>] (100), 557 [M+Li<sup>+</sup>] (40), 1102 [2M+H<sup>+</sup>] (71), 1108 [M+Li<sup>+</sup>] (75).

#### Esempio 4 - Preparazione di dodecaidroiperforina.

1,72 g di dicicloesilammonio ottaidroiperforinato (P.M. = 716; 2,41 mmol) vengono sciolti, sotto agitazione magnetica, in 20 ml di THF; alla soluzione si aggiunge un forte eccesso (3,5 g) di LiAlH<sub>4</sub> (P.M.= 38; 0,092 mol). Il decorso della reazione viene seguito in TLC (eluente etere di petrolio/EtOAc 9:1 Rfp=0,6; Rfa=0,6; Rfc=0,52; Rfd=0,18). Dopo dieci minuti la reazione è ultimata.

Si distrugge l'eccesso di reattivo secondo quanto descritto nell'esempio 4. Si filtra la miscela di reazione semisolida lavando accuratamente il residuo con acetato d'etile. La soluzione viene evaporata a secco, il grezzo di reazione viene sciolto in 15 ml di etere di petrolio/etere etilico 3:1 e la soluzione viene trasferita in imbuto separatore da 150 ml. La fase organica viene lavata tre volte con acido solforico 2N e successivamente con acqua salata. La fase acquosa viene eliminata, mentre quella organica, dopo disidratazione su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, viene concentrata a secco. Il prodotto ottenuto viene purificato per

- 15 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

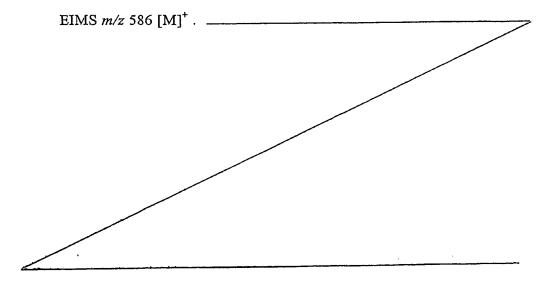
cromatografia su colonna su 75 g di gel di silice, eluendo il composto desiderato con etere di petrolio/acetato d'etile 99:1. Si ottengono 0.9 g di dodecaidroiperforina avente le seguenti caratteristiche chimico fisiche e spettroscopiche:

EIMS m/z 548 [M]<sup>+</sup>.

#### Esempio 5 - Preparazione di acetil-ottaidroiperforina.

In un pallone a due colli si sciolgono 300 mg di acetiliperforina (P.M.=578; 0,52 mmol) in 3 ml di MeOH, dopodiché si aggiunge il catalizzatore (Pd 5% su carbone). La reazione viene controllata in TLC (etere di petrolio/EtOAc 95:5 Rfp=0,43; Rfa=0,52). Dopo quattro ore la reazione è ultimata. Il catalizzatore viene separato per filtrazione su un imbuto con filtro sinterizzato ricoperto da uno strato di celite, quindi si evapora il MeOH.

Il prodotto della reazione viene purificato per cromatografia su colonna di 30 g di gel di silice, eluendo il prodotto con una miscela di etere di petrolio/acetato d'etile 9:1. Si ottengono per cristallizzazione da metanolo 150 mg del composto desiderato avente le seguenti caratteristiche spettroscopiche:



- 16 - Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. Bianchetti Giuseppe ed altri

#### **RIVENDICAZIONI**

1. Derivati dell'iperforina e dell'adiperforina di formula (I)

$$R_2O$$
 $R_1$ 
 $O(H)$ 
 $R_1$ 
 $O(H)$ 
 $R_1$ 
 $O(H)$ 

in cui R rappresenta metile o etile, R2 rappresenta idrogeno, un catione di base inorganica o organica farmaceuticamente accettabili o un residuo acilico C2-C5, lineare o ramificato e in cui, alternativamente:

- a) R1 rappresenta 3-metil-but-1-il e in posizione 1 e 10 sono presenti gruppi osso;
- b) R1 rappresenta 3-metil-2-buten-1-il e in posizione 1 e 10 sono presenti gruppi idrossi;
- c) R1 rappresenta 3-metil-but-1-il e in posizione 1 e 10 sono presenti gruppi idrossi

per uso come medicamento.

- Derivati secondo la rivendicazione 1 per la preparazione di farmaci per uso nel trattamento della depressione del morbo di Alzheimer.
- 3. Derivati secondo le rivendicazioni 1 o 2 in cui R2 rappresenta idrogeno.
- 4. Derivati secondo le rivendicazioni 1 o 2 in cui R2 rappresenta litio, R1 rappresenta 3-metil-but-1-il e in posizione 1 e 10 sono presenti gruppi osso.
- 5. Derivato secondo la rivendicazione 4 in cui R rappresenta metile.
- 6. Derivati secondo le rivendicazioni 1 o 2 in cui R2 rappresenta acetile,

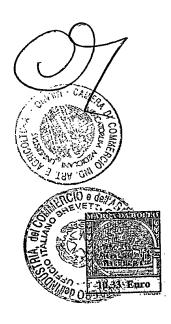
R1 rappresenta 3-metil-but-1-il e in posizione 1 e 10 sono presenti gruppi osso.

- 7. Derivato secondo la rivendicazione 6 in cui R rappresenta metile.
- 8. Un composto scelto fra:
  - dodecaidroiperforina (Ie), dodecaidroadiperforina (If), acetilottaidroiperforina (Ih) acetilottaidroadiperforina (Ii).
- 9. Composizioni farmaceutiche contenenti i composti della rivendicazione 4.

Milano, 23 aprile 2002

Il Mandatario (Bianchetti Giuseppe) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G Bianchett.



# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

#### **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

### IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.